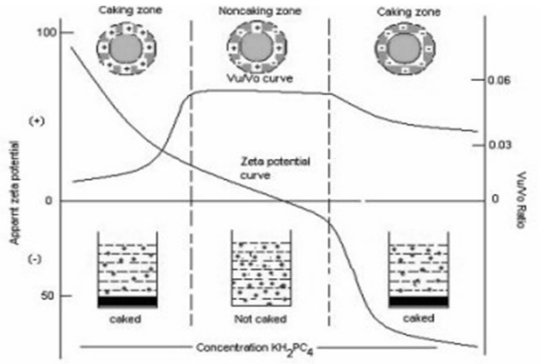
# المـعلقات
# Suspensions




1

2 مقرر الصيدلانيات 2

| | |
|---|---|
| The theoretical section: | النظري: |
| -General concepts: dissolution, solubility and olutions types. | 1- مفاهيم عام عن الذوبان dissolution والانحلال solubility، أنواع المحاليل. |
| -Molar solutions. | - المحاليل المولية Molar solution |
| -Equivalent solution. | - المحاليل النظامية equivalent solution |
| -Solubility enhancers: definitions and mechanism of ction. | 2- العوامل المساعدة على الذوبان، آلية عملها. |
| | 3- العوامل الميكانيكية المحسنة للذوبان . |
| -Mechanical factors affecting dissolution rates. | 4- الطرق الدستورية لفحص الإنحلالية |
| -Partition coefficient. | 5- المحلات المستخدمة في الصيدلانيات والمحلات المساعدة. |
| -Preparation methods of pharmaceutical liquid osage forms including; Syrups; Solutions; Elixirs; xtracts; Tinctures; oral gargles. | 6- معامل التوزع زيت- ماء partition coefficient |
| | 7- تحضير الأشكال الصيدلانية السائلة: |
| | - الشرابات syrup، |
| | - المحاليل solutions |
| | - الأكاسير elixirs |
| | - الخلاصات extract |
| | - الصبغات tincture |
| | -الغراغر الفموية oral gargles . |
| -Parameters affecting sedimentation rate of solid articles in suspensions. | 8- سرعة الترسب sedimentation rate في المعلقات، العوامل المؤثرة |
| -Suspensions: methods of preparation and stability-nhancing methods. | 9- طرق تحضير المعلقات suspensions وطرق تحسين الثباتية |
| 0-Dispersed systems | 11-النظم المبعثرة dispersed systems ، مفاهيم أساسية، التصنيف. |
| 1-Suspensions: physical concepts and preparation 12 Emulsifications theories, emulsions types and w/o nd o/w surfactants. | 12- المعلقات suspensions |
| | - مفاهيم فيزيائية |
| 3-Emulsions: preparation methods, emulsions types nd kinds of emulsifiers used. | - طرق التحضير. |
| 4-Hydrophile-lipophile balance (HLB): definition nd concept. | 13- نظريات الاستحلاب، المستحلبات surfactants م/ز ، ز/م |
| 5-Phase transition. | |



# المعلقات Suspensions

**المعلقات الدوائية هي عبارة عن محضرات مؤلفة من طورين أحداهما يكون صلبا و الأخر سائلا. فيها المادة الفعالة بشكل أجزاء دقيقة (1- 50ميكرون) مبعثرة بشكل متجانس في السواغ السائل (الطور المستمر) الذي تبدي فيه المادة الفعالة درجة دنيا من الانحلال. وسط التبعثر يمكن ان يكون عضويا أو زيتيا.**

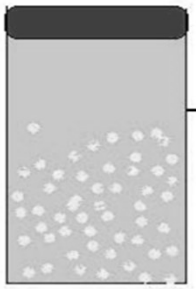


**Table 2.3 Particle sizes in commercially manufactured dosage forms**

| Dosage form | Drug particle size range (μm) |
|---|---|
| Ophthalmic suspensions | ≤10 |
| Oral suspensions | 10–50 |
| Parenteral suspensions | 0.5–25 |
| Parenteral dispersions for intravenous use (emulsions, liposomes, nanoparticles) USP | 0.1–0.5 |
| Aerosols for the lung | 1–5 |
| Tablets and capsules, immediate release | ≤50 |
| Topical aerosols | 50–100 |
| Topical emulsions | ≤50 |
| Topical suspensions | 10–50 |



- **إما أن يكون المعلق الدوائي جاهز للاستعمال مباشرة حيث تكون المادة الفعالة مبعثرة في السواغ بوجود أو بدون وجود مواد مساعدة إضافية .**
- **وإما أن يكون بشكل مسحوق (أو مزيج مساحيق) جاف يضاف إليه السواغ السائل عند الاستعمال وذلك في حالة المواد الفعالة غير الثابتة لفترة طويلة في وسط مائي مثال : معلقات المضادات الحيوية**

## أنواع المعلقات

1) معلقات فموية: مضادات الحموضة (Maalox)
2) معلقات معدة للحقن (تأثير مديد- حامل زيتي) (للكورتيكوئيدات)
3) معلقات معدة للتطبيق الموضعية (تيراميسين معلق عيني)
4) معلقات معدة للتطبيق الخارجي (معلق الكالامين)

5) معلقات معدة للإعطاء استنشاقا (الحلالات الإستنشاقية)



## Oral suspensions by category

| Oral suspension | Drug concentration | comment |
|---|---|---|
| Magnesia and alumina | Aluminum hydroxide 225 mg. Magnesium hydroxide 200 mg/5mL | Counteract gasteric hyperacidity relieve distress in the upper gastrointestinal tract |
| Erythromycin Estolate | 125, 250 mg/5mL | Broad-spectrum macrolide antibiotic, bacteriostatic and bacteriocidal activity |
| Nystatin | 100,000 U/mL | Antibiotic with antifungal activity. Suspension is held in mouth as long as possible before swallwing in treatment of mouth infections caused by candida. |

**الخصائص المطلوبة في المعلق الصيدلاني :**

**يجب أن يتوفر في المعلقات مجموعة من المواصفات:**

- الفعالية العلاجية والثبات الكيمائي لمكونات الصيغة والرونق الجمالي للمستحضر.
- **سيولة** مناسبة تساعد على استعماله
- **مستساغ** الطعم (**Palatability**) و مقاوما لنمو الجراثيم
- أن يتمتع بخواص **تكسوتروبية** ( أن تكون لزوجته عالية بالسكون ومائع بالرج أثناء الحركة ) وبالتالي يصبح سهل الانسياب من عبوته بسهولة وانتظام أثناء الاستخدام وثابت أثناء الحفظ
- أن تكون أجزاؤه ناعمة ما أمكن لئلا تترسب بسرعة وفي حال ترسبها يجب **ألا يشكل الراسب كتلة صلبة**, بل يجب **أن يعود للتبعثر من جديد بأقل جهد ممكن**
- يجب أن تبقى **أبعاد الجسيمات** المعلقة **ثابتة** خلال فترة التخزين



## ميزات المعلق الفموي

- بعض الأدوية **لا** تكون ثابتة كيمائياً عندما تكون بحالة **محلول** إنما تكون ثابتة بحالة معلق وفي هذه الحالة يؤمن المعلق الفعالية الدوائية الخاصة بالمادة الفعالة **والثبات الكيمائي** لهذه المادة في المعلق.
- يكون الدواء السائل **أسهل تناولاً** من الدواء الصلب, وقد يكون تناول الدواء الصلب متعذراً بالنسبة لبعض المرضى (**رضع- أطفال – كبار السن**).
- إمكانية إخفاء الطعم غير المقبول للمادة الفعالة عندما تكون بشكل أجزاء معلقة غير منحلة مثال: للتغلب على الطعم **غير المستحب للكلورامفينكول** نقوم بتحضير نخلات الكلورامفينكول غير المنحلة وجعلها في **معلق دوائي مستساغ الطعم** .

## ميزات المعلق الفموي : (تابع)

- تعتبر المعلقات طرقاً مفيدة **لإعطاء كميات كبيرة** من الأدوية **ضعيفة الانحلال في الماء** والتي من غير المناسب تقديمها بشكل محاليل مائية فموية إضافة إلى أنها تتوفر للجسم بأجزاء دقيقة جاهزة لعملية الانحلال الفوري بعد الإعطاء (ميزة عن الأشكال الصلبة).



**Box 7.1 Advantages and disadvantages of suspensions as dosage forms**

| Advantages | Disadvantages |
|---|---|
| Insoluble drugs may be more palatable | Preparation requires shaking before use |
| Insoluble drugs may be more stable | Accuracy of dose likely to be less than equivalent solution |
| Suspended insoluble powders are easier to swallow | Storage conditions can affect disperse system |
| Enables easy administration of bulk insoluble powders | Bulky, difficult to transport and prone to container breakages |
| Absorption will be quicker than solid dosage forms | |
| Lotions will leave a cooling layer of medicament on the skin | |
| Theoretically possible to formulate sustained-release preparations | |

## ثبـات المعلقـات

**ترتبط بكل من الأجزاء الصلبة المبعثرة و الوسط السائل الذي تتبعثر فيه هذه الأجزاء. من هذه العوامل:**

**1- أبعاد** الأجزاء المبعثرة و تجانس هذه الأبعاد

**2- درجة التبلل للأجزاء المبعثرة**.(عندما يكون التوتر في سطح الفصل بين المادة الصلبة والسائل أكبر من التوتر في سطح الفصل بين المادة الصلبة والهواء **ينتج عنه طفو الأجزاء الصلبة** على سطح السائل (أي نقص تبلل هذه الأجزاء بالطور السائل المستمر ولحل هذه المشكلة لا بد من إضافة مادة تخفض قيمة التوتر السطحي بين السائل و المادة الصلبة وبالتالي تسهل تبلل المادة الصلبة )



## ثبـات المعلقـات : (تابع)

**3- التأثير المتبادل بين الأجزاء المبعثرة** (قوى التجاذب و قوى التنافر بين الأجزاء الصلبة, يمكن **التحكم بالكمون الكهرحركي** بإضافة إلكتروليتات مثل ليمونات الصوديوم, طرطرات البوتاسيوم)

**4- تركيز أو نسبة** الأجزاء المبعثرة في المعلق.

**5- لزوجة** الوسط المستمر.

**سرعة ترسب الأجزاء الصلبة في المعلقات :**

- إن العوامل المتعددة التي تتدخل في معدل سرعة ترسب الأجزاء من المعلق تتجسد في **علاقة ستوكس Stokes** :

$$v = \frac{gd^2(p_1 - p_2)}{18\eta}$$

**حيث أن:**

**v** سرعة الترسب,

**d** نصف قطر الجسم الكروي المبعثر,

**$P_1$** كثافة الجسم المبعثَر,

**$P_2$** كثافة الطور السائل,

**η** لزوجة الطور السائل,

**g** تسارع الثقالة الأرضية.



**من العلاقة نجد أن :**

- سرعة ترسب الأجزاء المعلقة تكون **أكبر في حالة الأجزاء الكبيرة** منها في حالة الأجزاء الأصغر وذلك مع بقاء جميع العوامل الأخرى ثابتة وبالتالي إنقاص أبعاد هذه الأجزاء **يؤدي إلى إنقاص سرعة الترسب** .
- إن **زيادة كثافة** الأجزاء المبعثرة في السواغ السائل **تزيد من سرعة ترسبها** وهذا ما نلاحظه في المعلقات الصيدلانية الفموية باعتبارها معلقات مائية حيث أن كثافة الأجزاء المبعثرة أكبر من كثافة الماء
- **تنقص سرعة** ترسب الأجزاء **بزيادة لزوجة** وسط التبعثر ولكن ضمن حدود معينة.

PHYSICAL PHARMACY CAPSULE 14.2

## Sedimentation Rate and Stokes' Equation

Stokes' Equation:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{d^2(\rho_i - \rho_e)g}{18\eta}$$

where

dx/dt is the rate of settling,
d is the diameter of the particles,
$\rho_i$ is the density of the particle,
$\rho_e$ is the density of the medium,
g is the gravitational constant, and
$\eta$ is the viscosity of the medium.

A number of factors can be adjusted to enhance the physical stability of a suspension, including the diameter of the particles and the density and viscosity of the medium. The effect of changing these is illustrated in the following example.

## EXAMPLE

A powder has a density of 1.3 g/cc and an average particle diameter of 2.5 µg (assuming the particles to be spheres). According to Stokes' equation, this powder will settle in water (viscosity of 1 cP assumed) at this rate:

$$\frac{(2.5 \times 10^{-4})^2 (1.3 - 1.0)(980)}{18 \times 0.01} = 1.02 \times 10^{-4} \text{ cm/seconds}$$

If the particle size of the powder is reduced to 0.25 µm and water is still used as the dispersion medium, the powder will now settle at this rate:

$$\frac{(2.5 \times 10^{-5})^2 (1.3 - 1.0)(980)}{18 \times 0.01} = 1.02 \times 10^{-6} \text{ cm/seconds}$$

As is evident, a decrease in particle size by a factor of 10 results in a reduction in the rate of settling by a factor of 100. This enhanced effect is a result of the d factor in Stokes' equation being squared.

If a different dispersion medium, such as glycerin, is used in place of water, a further decrease in settling will result. Glycerin has a density of 1.25 g/mL and a viscosity of 400 cP. The larger particle size powder (2.5 µm) will settle at this rate:

$$\frac{(2.5 \times 10^{-4})^2 (1.3 - 1.25)(980)}{18 \times 4} = 4.25 \times 10^{-8} \text{ cm/seconds}$$

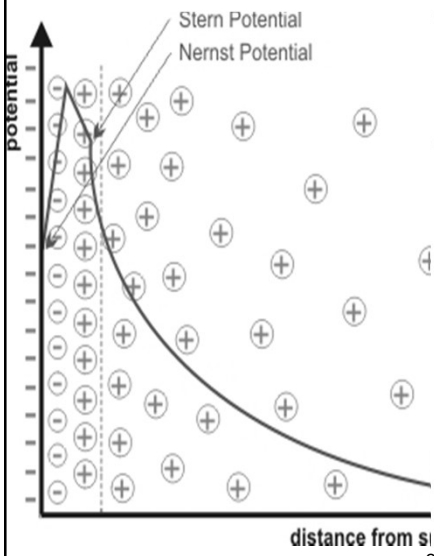
The smaller particle size (0.25 µm) powder will now settle at this rate:

$$\frac{(2.5 \times 10^{-5})^2 (1.3 - 1.25)(980)}{18 \times 4} = 4.25 \times 10^{-10} \text{ cm/seconds}$$



| Condition | Rate of settling (cm/sec) |
|---|---|
| 2.5 µm powder in water | 1.02 X 10E-4 |
| 0.25 µm powder in water | 1.02 X 10E-6 |
| 2.5 µm powder in glycerin | 4.25 X 10E-8 |
| 0.25µm powder in glycerin | 4.25 X 10E-10 |

## الكمون الكهرحركي (Zeta Potential) :




### V. Electrokinetic Properties

***Zeta Potential***

- The zeta potential is defined as the difference in potential between the surface of the tightly bound layer (shear plane) and electro-neutral region of the solution.

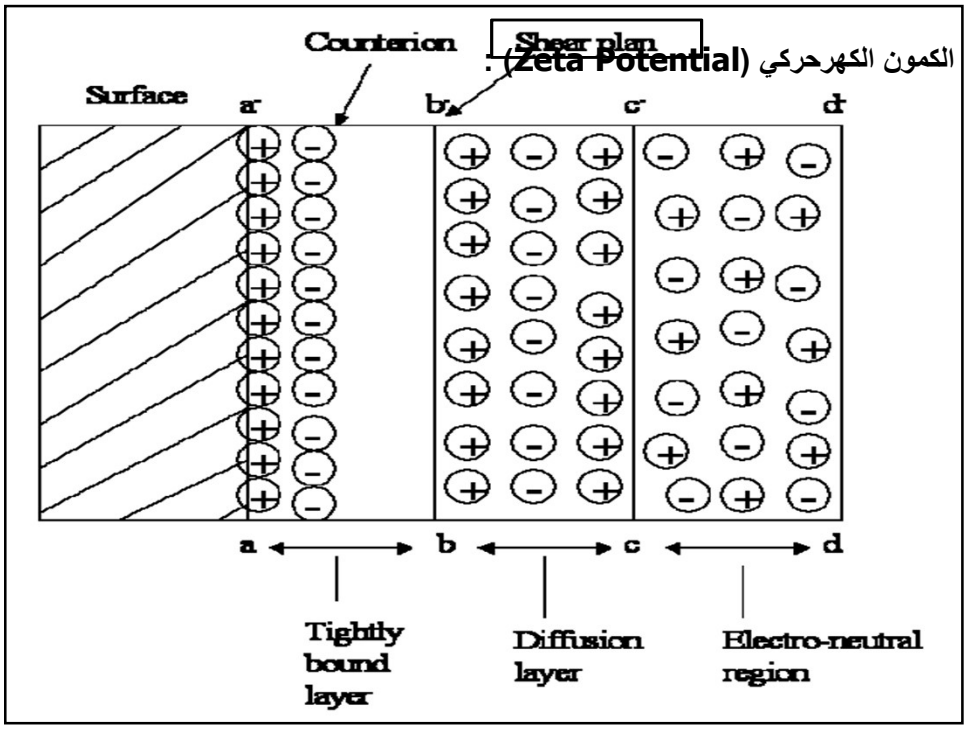
## الكمون الكهرحركي

### V. Electrokinetic Properties

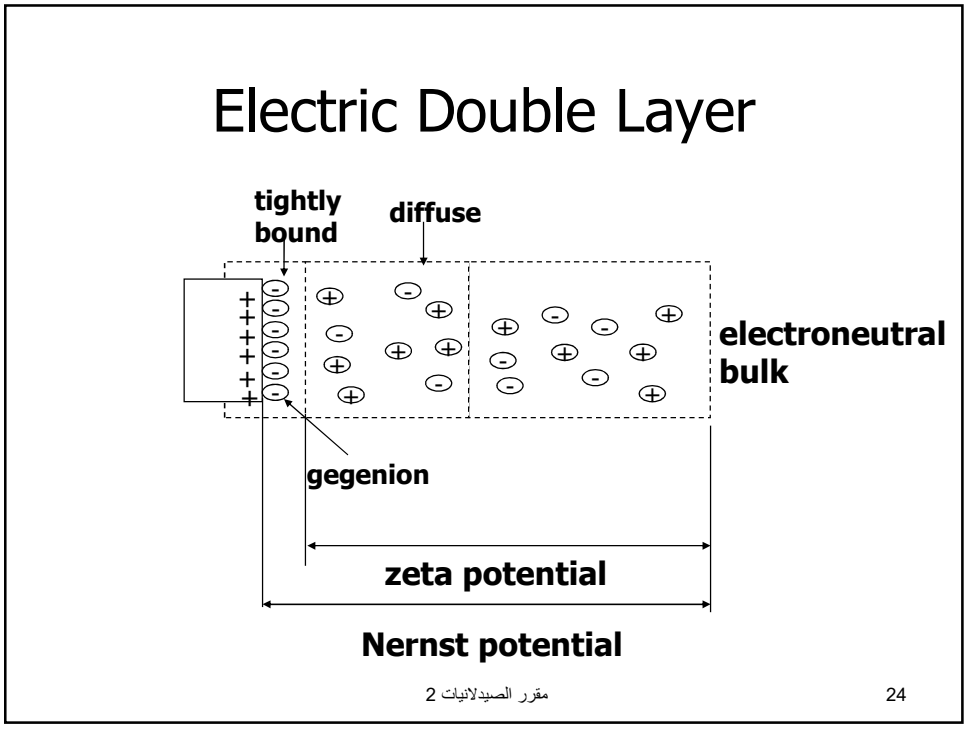
***Zeta Potential***

- The zeta potential is defined as the difference in potential between the surface of the tightly bound layer (shear plane) and electro-neutral region of the solution.

22




الكمون الكهرحركي (Zeta Potential).



# Electrical Prop's cont'd

- **Nernst potential (الكمون الكهرحركي الكلي)**
  - potential difference between the **actual** solid surface and the electroneutral bulk
- **Zeta potential (الكمون الكهرحركي للأجزاء)**
  - potential difference between the tightly bound layer and the bulk
  - governs electrostatic force of repulsion between solid particles



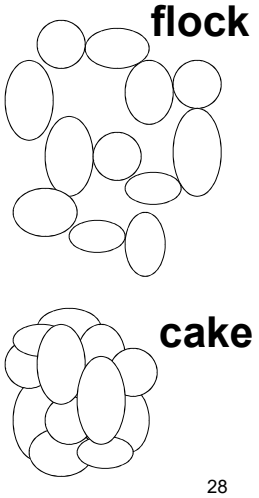
## الجمل المتندفة والجمل الغيرمتندفة
## Flocculates and deflocculated systems

- **تملك الجمل الغير متندفة (Deflocculated) ميزة بأن معدل الترسب فيها بطيء ويمكن بذلك توحيد الجرعة المأخوذة من الزجاجة ولكن عند حدوث الترسب تتحد الرسابة مع بعضها البعض وتشكل كتلة متراصة تصعب إعادة بعثرتها عند رج العبوة.**
- **في المقابل تملك الجمل المتندفة (Flocculates) رسابات غير ثابتة وبالتالي من السهل إعادة بعثرتها ولكن معدل الترسب فيها سريع وهناك مشكلة عدم دقة الجرعة المستخدمة وسيكون شكل المنتج غير أنيق أيضاً**

| Comparison of properties of flocculated and deflocculated suspension | |
|---|---|
| **Deflocculated suspensions** | **Flocculated suspension** |
| **Particles as separate entities** | **Loose aggregates suspension (network) enclosing liquid medium** |
| **Low sedimentation rate uniform dose** | **Fast sedimentation rate (inaccurate dose)** |
| **Sediment particles is very closely packed** | **Loosely packed sediment (scaffold-like)** |
| **Good appearance** | **Inelegant** |
| **Cloudy supernatant** | **Clear supernatant** |
| **Low sedimentation volume** | **High sedimentation volume** |
| **Compact sediment, caking occurs, difficult in redispersion** | **No cake formation, ease in redispersion** |

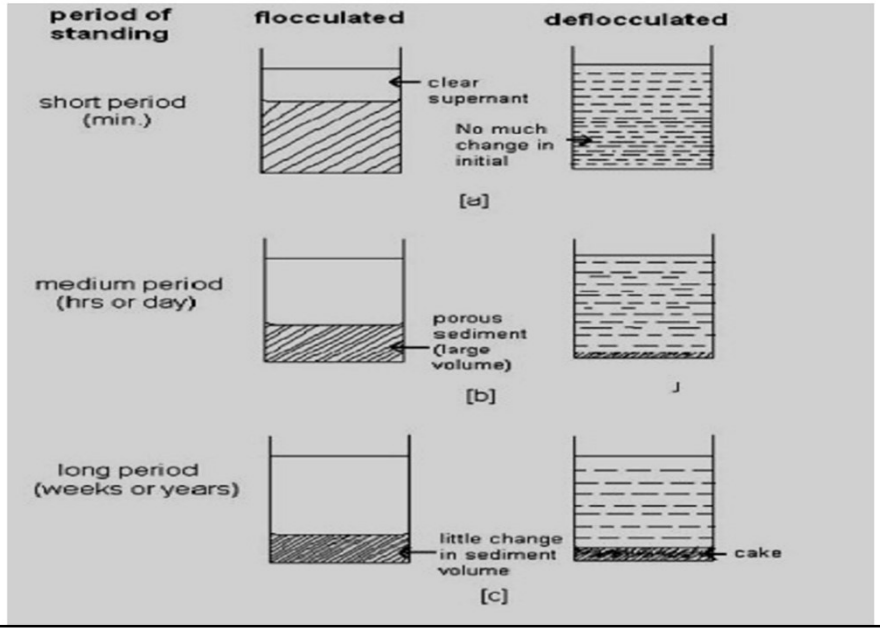
# Settling and Aggregation

- **The suspension shall form loose networks of flocks that settle rapidly, do not form cakes and are easy to resuspend.**
- **Settling and aggregation may result in formation of cakes (suspension) that is difficult to resuspend or phase separation**

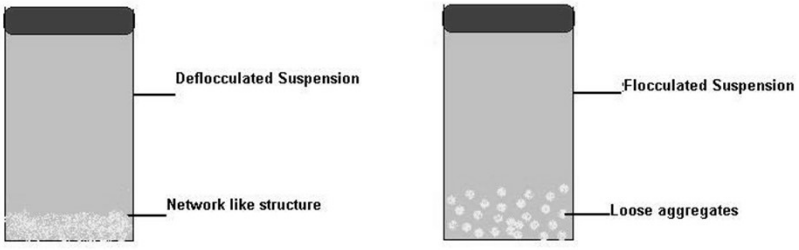



مقرر الصيدلانيات 2 28

## Sedimentation behaviour of flocculated and deflocculated suspensions




## الجمل المتندفة والجمل الغيرمتندفة
## Flocculated and deflocculated systems




مقرر الصيدلانيات 2 30

## ضبط التندف
## Controlled flocculation

- الجمل غير المتندفة المترافقة مع لزوجة مرتفعة بشكل كافي لمنع الترسب سيكون هو التشكيل المثالي،
- ولكن هذا لا يضمن بقاء المنتج متجانس خلال فترة التخزين على الرف،
- ويمكن أن يكون الحل الوسط بأن يكون المعلق متندف جزئياً لتسهيل إعادة بعثرته إذا تطلب الضرورة وتضبط اللزوجة بحيث يصبح الترسب بالحد الأدنى .



## ضبط التندف
## Controlled flocculation

- المرحلة التالية بعد إضافة المبلل من عملية التحضير هي أن نضمن أن يظهر المنتج الدرجة الصحيحة من التندف

**A.** لأنه في حالة كان التندف أقل من اللازم سوف يبدي المستحضر خواص غير مرغوبة فيها ، كما هي حالة الجمل غير المتندفة ،

**B.** أما في حالة زيادة التندف سوف يظهر المنتج بشكل غير أنيق ولخفض الترسب للحد الأدنى يجب أن تكون اللزوجة مرتفعة ولكن بالمقابل ستكون عملية إعادة البعثرة صعبة

## ضبط التندف
## Controlled flocculation

- يتحقق ضبط التندف عادة بالمشاركة مع عدة عوامل :

1. ضبط حجم الجزئيات
2. استخدام الإلكتروليتات للتحكم بكمون زيتا ( Zeta potential)
3. إضافة بوليميرات
4. عوامل فعالة على السطح متشردة أو غير متشردة



In addition to purified water, the vehicle may contain buffers to control the pH of the formulation. Citric acid/sodium citrate is commonly used as a buffer system for oral suspension formulations.

# صياغة المعلقات
# (Formulation of Suspensions)

**بالإضافة إلى الوسط السائل المستمر، المواد الحافظة ، المحليات والعوامل المطعمة المستخدمة في الأشكال الصيدلانية السائلة ، فإن المواد التالية وجودها ضروري في المعلقات:**

**أولاً – العوامل المعلقة الرافعة للزوجة**

**Suspending and thickening agents :**

**ثانياً – العوامل المبللة Wetting Agents**

**أولاً – العوامل المعلقة الرافعة للزوجة Suspending and thickening agents :**

- ✓ **مواد تضاف إلى المستحضر لزيادة لزوجة المحتويات وبذلك تمنع الترسب السريع لجزئيات الطور المبعثر.**
- ✓ **إن اختيار نمط وتركيز العامل المعلق يعتمد على معدل ترسب الجزيئات المبعثرة بالإضافة إلى القدرة على السكب والمد .**
- ✓ **المعلق المثالي يجب أن يملك لزوجية عالية في حال التخزين على الرف ، ولزوجة منخفضة أي أن يصبح بشكل متدفق حر خلال عملية الإثارة والسكب والمد .**
- ✓ **العامل المعلق الذي يتمتع بخواص تكسوتروبية وخواص بلاستيكية كاذبة هو مفيد في تشكيل هلامة في حال ثبات المعلق عند التخزين وتشكيل سائل عند عملية الرج .**

## تقسم العوامل المعلقة والرافعة للزوجة إلى :

### A– عديدات السكاريد الطبيعية (Natural Polysaccharides) :

- الصمغ العربي **Gum Acacia** (--)
- صمغ الكثيراء **Tragacanth** (++/ تكسوتروبية/ **pH 4-7.5**)
- الألجينات الصوديوم **Alginate** (**pH 5-9** تترسب بوسط حمضي)
- صمغ الكزانتان **Xanthan** (**pH** / سريع الانحلال)
- كارّاجينان **Carrageenan** :
- النشاء **Starch** : غليكولات النشاء الصودية ( **Carmellose Na**)



### B– عديدات السكاريد نصف الصنعية (Semi – Synthetic Poly Succharides):

**يتألف بشكل أساسي من مشتقات السللوز المنحلة : (2%)**

- Sodium Carboxymethyl cellulose (CMC Na) :
(كارميلوز الصوديوم ) **(pH 5-10 )**
- Methyl Cellulose (Methocel) (MC). **( pH 3-11)**
- Hydroxyethy Cellulose (Natrosol) (HEC)
- Hydroxypropyl Cellulose (HPC)
- Hudroxypropyl methyl Cellulose (Hupermellose) (HPMC)
- السللوز دقيق التبلور Microcrystalline cellulose) (Avecil ) **غير منحل/ تكسوتروبية )**

## C-السيليكات المائية (Hydrated Silicates):

- - يوجد ثلاث مواد هامة وهي : البنتونايت – سيليكات الألمنيوم والمغنيزيوم والهيكتوريت ، وهي تنتمي لمجموعة تدعى المواد الغضارية المتهلمة وهي تتميه بسرعة وتمتص 12 مرة من وزنها ماء خصوصاً عند درجات حرارة مرتفعة
- - تكون الهلامات المتشكلة تكسوتروبية وكذلك تملك خواص معلقة مفيدة
- - كما في معظم المواد الطبيعية يمكن أن تتلوث هذه المواد بالأبواغ وهذا يتطلب وجوب إجراء عملية تعقيم واختيار نظام واقي.



- سيليكات المغنيزيزوم والألمنيوم (Magnesium (Veegum) aluminum silicate)
- بنتونايت (Bentonite)

يملك الصيغة العامة : [Al2O3 . 4Sio2 . H2o] . وهو سيليكات الألمنيوم المائية الغروية الطبيعية .

**Magnesium aluminum silicate, as with other clays may adsorb some drugs. This can result in low bioavailability if the drug is tightly bound or slowly desorbed, e.g. amfetamine sulfate, tolbutamide, warfarin sodium, diazepam, and diclofenac sodium.**

Table 5.2 Properties of hydrophilic colloidal viscosity enhancing agents

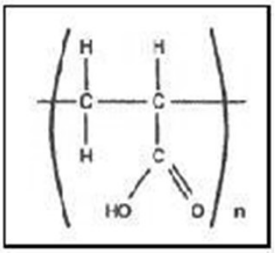
| Viscosity agent | Concentration | Viscosity (mPa · s) | Flow properties |
|---|---|---|---|
| Acacia | 30% w/v | 100 | <25% Newtonian >25% non-Newtonian; viscosity reduced by salts and increasing temperature |
| Alginic acid | 2% w/w | 2000 | Gels in the presence of physiological concentration of polyvalent cations |
| Carbomer 934 | 0.5% w/v neutralized | 30 500–39 400 | Plastic flow; solution is liquid at low pH but gels at pH >7.0 |
| Carboxymethyl-cellulose sodium | 1% w/v | 10–12 000 | Pseudoplastic; gels in the presence of physiological concentrations of polyvalent cations |
| Gelatin | 6.67% w/v | 2.7–4.8 (60°C) | Pseudoplastic; thixotropic, gels below 40°C |
| Hydroxy ethylcellulose | 2% w/v | 2–20 000 | Pseudoplastic; viscosity is concentration and formula weight dependent |
| Hydroxy propylcellulose | 2% w/v | 150–6500 | Pseudoplastic; viscosity is concentration and formula weight dependent |
| Hypromellose | 2% w/v | 3–100 000 | Pseudoplastic; viscosity is concentration and formula weight dependent. Gels at 50–90°C |
| Methylcellulose | 2% w/v | 2–75 000 | Pseudoplastic; viscosity is concentration and formula weight dependent; gels at 50–60°C |
| Polaxamer 188 (Pluronic) | 0.2–5% | Not applicable | Pseudoplastic, thixotropic; liquid at room temperature but gels at body temperature |
| Polyvinyl alcohol | 4% w/v | 4.0–65.0 | Viscosity is concentration dependent; gels in the presence of borax |
| Povidone | 10% w/v | 1.3–700 | Pseudoplastic; viscosity is concentration and formula weight dependent |
| Sodium alginate | 1% w/v | 20–400 | Gels in the presence of physiological concentration of polyvalent cations |
| Tragacanth | 1% w/v | 100–4000 | Pseudoplastic |
| Xanthan gum | 1% w/v | 1200–1600 | Pseudoplastic; mucoadhesive |

## D– العوامل الصنعية Synthetic agenets

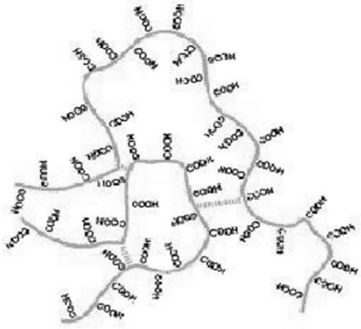
**الميزة في العوامل الصنعية بأنها أكثر ثباتاً من العوامل المعلقة ذات المنشأ الطبيعي .**

**كاربوبول (Carbopol) :هو متماثر لحمض الأكريليك المرتبط بشكل متصالب مع آليل سكروز.**

**يستعمل بنسبة 0.5% خارجياً بشكل أساسي**




**Carbopol General Formula**



**Carbopol 934 P is cross-linked with allyl sucrose**

| | % | Application |
|---|---|---|
| **Bentonite** | **2-3** | **External use** |
| **Veegum** | **5** | **Internally & externally** |
| **Hectorite** | **1-2** | **External** |
| **Carbopol /Carbomer** | **0.5** | **Mainly External** |

## ثانياً – العوامل المبللة Wetting Agents

بعض المواد الصلبة غير المنحلة في الماء تملك ألفة للماء وتتبلل بسهولة به إلا أن معظمها تبدي خواص كارهة للماء ولا تتبلل به بسهولة.

العوامل المبللة هي مواد تضاف إلى المعلق بهدف فصل الأجزاء الصلبة عن بعضها البعض و لإنقاص خواصها الكارهة للماء جعلها بشكل منفرد و إحاطتها بطبقة رقيقة من الوسط المستمر.

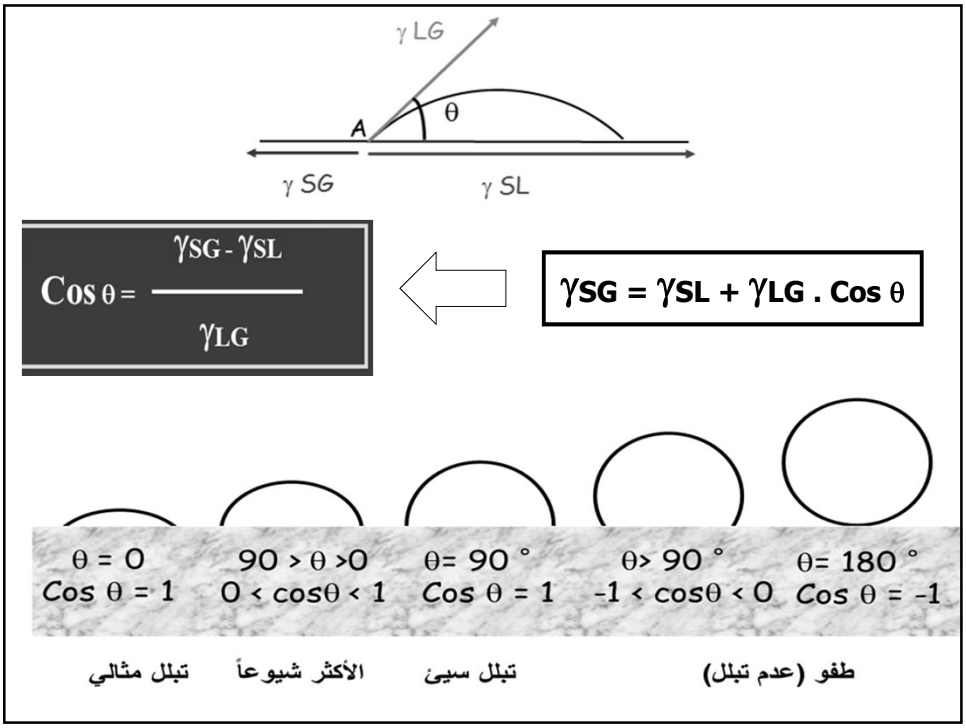
هذه العوامل بشكل عام تدمص على سطح الجزيئات الصلبة وتحرض تبللها بواسطة الطور الخارجي المستمر .

والمواد التالية تستخدم كعوامل مبللة :

I. العوامل الفعالة على السطح (Surfacants):

II. المذيبات المحبة للماء (Hydrophilic solvents) :





**يقال أن سائل في الهواء يبلل سطح صلب إذا كانت θ أقل من 90 درجة وتزداد درجة التبلل كلما قلت الزاوية حتى تصل الصفر,**

**مثلاً في حالة الهواء –الماء- الزجاج فأن θ = 0 تماماً، أما أن كانت أكبر من 90 فيقال للسائل غير مبلل مثلاً الزئبق له زاوية تلامس في حدود 130-150 درجة لأغلب الأسطح**



## I. العوامل الفعالة على السطح (Surfacants):

- **العوامل الفعالة على السطح المستخدمة كعوامل مبللة تملك قيم HLB بين 7 و 9.**
- **- تستخدم بتركيز %(0.1-0.2) .**
- **- أقل تركيز من المواد الفعالة على السطح يسبب التبلل هو المستخدم لأن الزيادة في تركيز هذه العوامل يؤدي إلى تشكيل الرغوة في المستحضرات وهو مظهر غير مرغوب فيه .**

**- أمثلة على العوامل الفعالة على السطح المستخدمة في المستحضرات الفموية : بولي سوربات (التوين80) الطور الحامل مائي و السبان 80 عندما يكون الطور الحامل زيتي .**

**امثلة على العوامل الفعالة على السطح المستخدمة في المستحضرات الخارجية : لوريل سلفات الصوديوم، ودي أوكتيل سلفوسوكسينات الصوديوم.**

**II. المذيبات المحبة للماء (Hydrophilic solvents) :**

- **المذيبات المحبة للماء** مثل الكحول ، الغليسيرول، بروبيلين غليكول تستخدم أحياناً كعوامل مبللة حيث أنها **تخترق كتل المساحيق الصلبة وتزيح الهواء من المسام** ونتيجة بذلك تسهل تبلل الجزيئات الصلبة بالوسط المستمر السائل.
- **الغرويات المحبة للماء**

كالصموغ و الالجينات و المشتقات السيللوزية و التي تتصرف كغرويات واقية **بتغطية** و تلبيس الجسيمات الصلبة الكارهة **للماء بعدة طبقات** جزيئية و هذا يضفي صفة محبة للماء على سطح الجسيمات الصلبة مما **يعزز التبلل بالماء**.



## تحضير المعلقات :

**1- التنعيم**
**2- إضافة العامل المبلل لمسحوق المادة الدوائية**
**3- تشكيل مبعثر العامل المعلق**
**4- إضافة المادة الدوائية المبللة إلى مبعثر العامل المعلق**
**5- تحل باقي المكونات في قسم من وسط التبعثر**
**5- إضافة وسط التبعثر**
**6- إتمام الحجم النهائي للمعلق**
**7- مجانسة المستحضر النهائي**

أما على النطاق الصناعي فإنه من المفضل تحضير مبعثر مركز للعامل المعلق أولا و ذلك بإضافة العامل المعلق ببطء إلى وسط التبعثر مع المزج و ذلك لضمان أن تجمعات العامل المعلق قد تم تكسيرها بالكامل

و يفضل ترك مبعثر العامل المعلق فترة من الزمن لضمان حدوث الإماهة الكاملة. يتم بعد ذلك إضافة المادة الدوائية المراد تعليقها بنفس الطريقة مع العامل المبلل و يمكن تسهيل تبلل المواد الكارهة جدا للماء بالمزج تحت ضغط منخفض.

تضاف بعد ذلك باقي المكونات حيث يتم حلها ضمن جزء من الطور الحامل و يتم الإكمال إلى الحجم المطلوب.



## طرق تحضير المعلقات

### 1- تحديد التركيب بتجميع الاجزاء

تعتمد على تحقيق حالة تجمع للأجزاء تتميز بتشكل تجمعات ذات بنية شبكية هشة مما يؤدي إلى تكوين رواسب ذات حجم كبير سهلة التبعثر من جديد

باستعمال مواد تسبب تجمع الأجزاء يمكن تسميتها بالعوامل المجمعة:

A. الكهارب (Electrolytes)
B. المواد الفعالة سطحيا (Surfactants)
C. المكاثير (Polymers)

## A.الكهارب (Electrolytes)

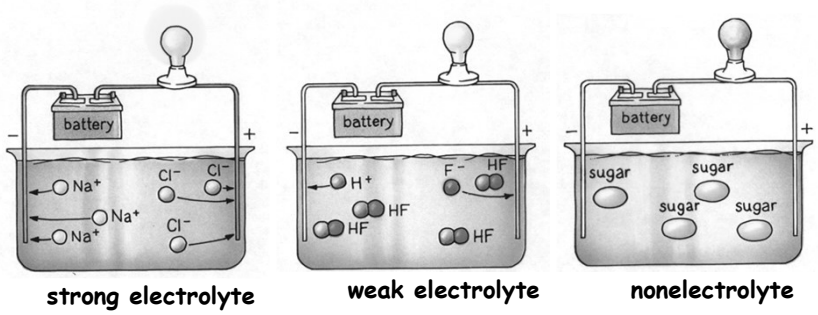
**تؤدي إضافة الكهارب ذات الشحنة المعاكسة لشحنة الأجزاء المبعثرة إلى إنقاص الكمون الكهرحركي لهذه الأجزاء وبالتالي إلى إنقاص قوة التنافر بين الأجزاء فعندما تكون الكمية المضافة من الكهارب بالمقدار الذي يجعل الكمون الكهرحركي بالقيمة الموافقة لإحداث تجمع الأجزاء في منطقة الحد الأدنى الثانوي تتشكل التجمعات الهشة المرغوب فيها**

(e.g. Nacl, sulfate, citrates, phosphates salts)

The flocculating power increases with the valency of the ions. As for example, calcium ions are more powerful than sodium ions because the velency of calcium is two whereas sodium has valency of one.

# Electrolytes

**Electrolytes** - solutions that carry an electric current




**strong electrolyte** **weak electrolyte** **nonelectrolyte**

$NaCl(aq) \rightarrow Na^+ + Cl^-$ $HF(aq) \rightleftharpoons H^+ + F^-$

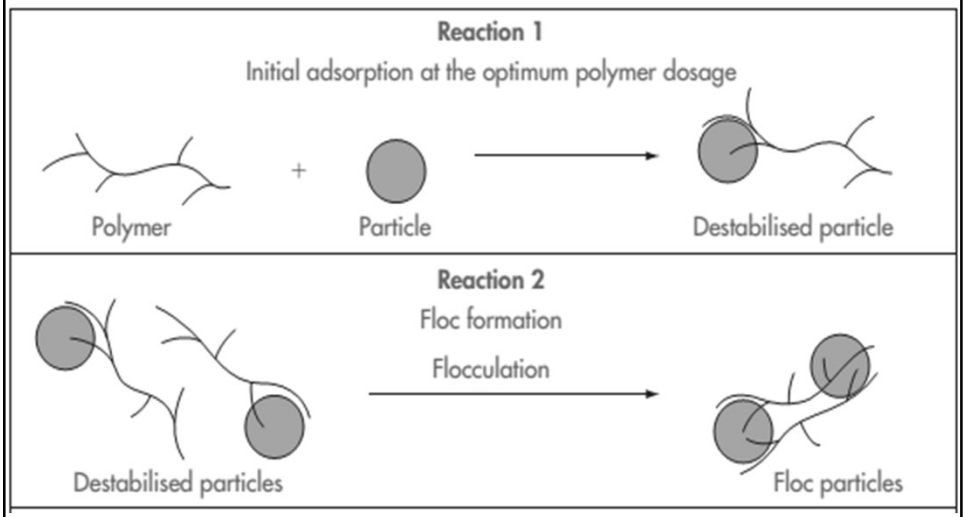
## B. التجمع باستعمال المواد الفعالة سطحياً

**إضافة المادة الفعالة سطحيا" ذات الشحنة المعاكسة لشحنة الأجزاء المبعثرة تنقص من قيمة الكمون الكهرحركي وتؤدي إلى حدوث التجمع .**
**الكمية المستعملة من المادة الفعالة سطحياً يجب أن تكون محددة بدقة إذ أن إضافة كمية زائدة منها يمكن أن يؤدي إلى حالة عدم التجمع .**



## C. التجميع باستعمال المكاثير (Polymers)

**تتمتع المكاثير ببنية جزيئية متميزة بوجود مجموعات وظيفية متكررة , يمكن لهذه المجموعات أن تتثبت على سطح الأجزاء الصلبة وأن تشكل تقاط تثبيت متعددة ذات قوة كافية .**
**إن تكرار هذه المجموعات على جزيئة المكثور يسمح بتثبيت الجزيئة نفسها على سطح عدة أجزاء متجاورة , مما يؤدي إلى ارتباط هذه الأجزاء بوساطة جزيئة المكثور**






**المكاثير تقوم بدورين متعاكسين :**

- **تعمل على إحداث تجمع الأجزاء من جهة,**
- **تحمي الأجزاء من تكوين تجمعات متماسكة ذات عدد ارتباط كبيرة من جهة أخرى**

**مما يؤدي إلى حدوث حالة تجمع مثالية . هذه المكاثير تقوم أيضآ بزيادة لزوجية الطور المستمر.**

**مثل: كاربوكسي ميتيل سلولوز – ميتيل سلولوز –صمغ الكزنتان – البنتونيت - PVP**

## طرق تحضير المعلقات
## 2- تحديد التركيب بزيادة لزوجة الوسط المستمر

أبعاد الجزيئات كبيرة نوعاً ما , فأن هذه الجزيئات وبحسب الثقالة تميل لتشكيل راسب بحجم صغير وغير هش , في هذه الحالة يفضل زيادة اللزوجية بالشكل الذي يعيق ترسبها , لكن يجب أن لاتصل لزوجية الطور المستمر بالشكل الذي يعيق إخراج المعلق من الزجاجة



## طرق تحضير المعلقات
## 3- التحضير بالترسيب الآني للمادة الفعالة

تتبع هذه الطريقة بعامة للحصول على مادة فعالة بأشكال متعددة وبتوزع محدد لأبعاد أجزائها من الممكن أيضاً الحصول على معقدات للمادة الفعالة مع الجزيئات الضخمة تتصف بتأثير دوائي مديد .

**تميز ثلاث طرائق لترسيب المادة الفعالة :**

**1- ترسيب المادة الفعالة من محلولها في مذيب عضوي بإضافة الماء ( تحضير معلق نخلات الكلورامفنيكول للحصول على شكل غير ثابت جيد الامتصاص.**
**للحصول على ترسب متميز يجب عدم استعمال محاليل ذات تراكيز مرتفعة من المادة الفعالة**
**2- ترسب المادة الفعالة من محلولها المائي بتغيير قيمة الـ pH ( ترسب السلفاميدات من أملاحها الصودية ).**
**3- الترسيب بالتفكك المضاعف ( ترسيب هلامة هيدركسيد الألمنيوم بإضافة ماءات النشادر إلى محلول من كبريتات الالمنيوم )**



# تعبئة المعلقات وحفظها

- ينبغي أن تعبأ جميع المعلقات في **أوعية واسعة الفتحة** مع ترك فراع **هوائي مناسب فوق السائل ليسمح بخض ملائم** وسهولة السكب .
- ينبغي أن تحفظ المعلقات في أوعية محكمة الإغلاق بعيداً عن **التجميد والحرارة الزائدة والضوء**.
- من المهم أن ترج المعلقات قبل كل استعمال للتأكد من توزع متجانس للمادة الصلبة في السواغ وبالتالي للتأكد من تجانس الجرعات .

suspensions). For example, the European Pharmacopoeia states that in oral products *E. coli* must be absent and, in addition, there should be not more than 1000 aerobic bacteria and not more than 100 fungi per gram or millilitre.

Examples of preservatives that are employed in oral suspensions include:

- Parabens (i.e. esters of parahydroxybenzoic acid, e.g. methyl and propyl parahydroxybenzoic acid are often used in combination in a ratio of 9:1 or 10:1. The concentration is usually 0.22% w/v (i.e. 0.2% w/v methylhydroxy benzoate and 0.02% w/v propylhydroxy benzoate).

## المراقبة الدوائية للمعلقات

- الحسية
- الفيزيائية
- الكيميائية

### أ- الفحوص الحسية:

فحص الطعم واللون والرائحة.

**ب- الفحوص الفيزيائية:**

1. فحص أبعاد الجزيئات المعلقة
2. فحص الراسب:
   - **حجم الراسب**
   - **رج الراسب**
   - **درجة التعليق**
3. تحديد ذاتية المواد الفعالة

**ج- الفحوص الكيميائية:**

معايرة المادة الفعالة: يتم رج المعلق أولاً لتجانس المعلق ثم نأخذ حجم معين من المعلق و نعاير فيه المادة الفعالة بطريقة طيفية غالباً.



## المعلقات ذات التحرر المديد

## Sustained-release suspensions

**لاقت الأبحاث المتعلقة بتحضير المعلقات ذات التحرر المديد نجاحا محدودا بسبب صعوبة الحفاظ على ثباتية الجسيمات ذات التحرر المطول في الجمل المبعثرة السائلة**

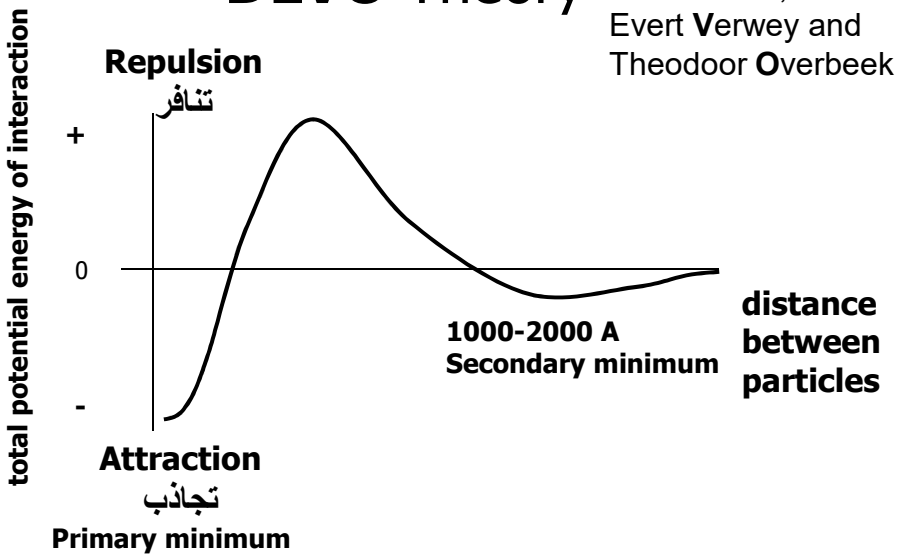
**إن المشاركة بين معقد الراتنج المبادل للشوارد و تلبيس الجسيمات أدى إلى نجاح تحضير معلق مديد يسمى بنظام Pennkinetic**

**في هذه التقنية يتم تشكيل معقد بين الأدوية المتشردة و الراتنجات مبادلات الشوارد**
**و يتم بعد ذلك تلبيس جسيمات المعقد دواء راتنج بواسطة الاتيل سيللوز.**
**يتم تعليق الجسيمات الملبسة ضمن وسط سائل حيث يبقى الدواء مدمصا على الراتنج و لكنه يتحرر ببطء بواسطة عملية تبادل الشوارد في القناة الهضمية.**

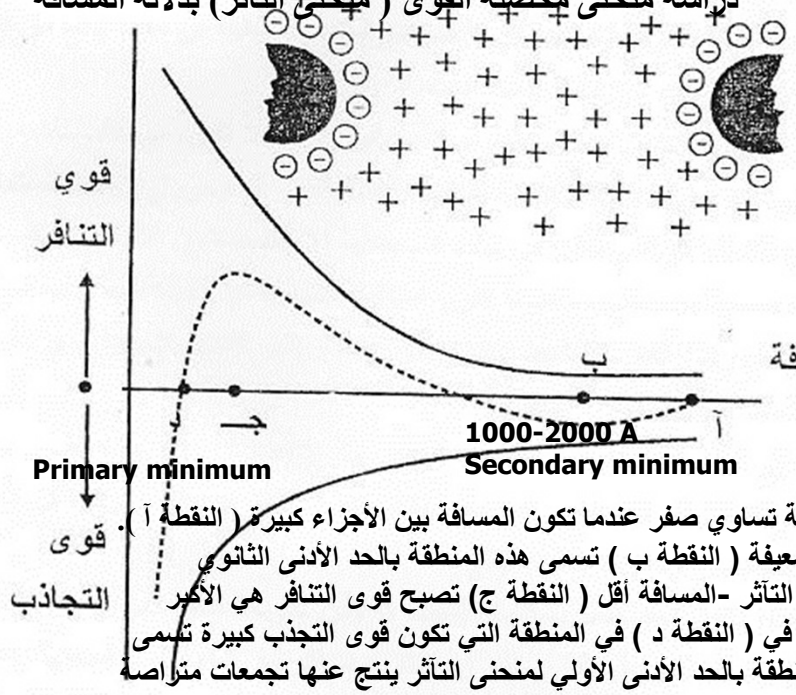


## **DLVO** Theory

Boris **D**erjaguin
Lev **L**andau,
Evert **V**erwey and
Theodoor **O**verbeek



**دراسة منحنى محصلة القوى ( منحنى التاثر) بدلالة المسافة**




**نلاحظ :**

**المحصلة تساوي صفر عندما تكون المسافة بين الأجزاء كبيرة ( النقطة آ ).**
**جذب ضعيفة ( النقطة ب ) تسمى هذه المنطقة بالحد الأدنى الثانوي**
**لمنحنى التآثر -المسافة أقل ( النقطة ج) تصبح قوى التنافر هي الأكبر**
**وتصبح في ( النقطة د ) في المنطقة التي تكون قوى التجذب كبيرة تسمى**
**هذه المنطقة بالحد الأدنى الأولي لمنحنى التآثر ينتج عنها تجمعات متراصة**